不同病理类型结直肠息肉癌变的临床研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0722

禹蓉[1]，董卫国[1*]，田山[2]，王婷[1]

基金项目：湖北省重点研发计划项目（2020BCA066）

1.430060 湖北省武汉市，武汉大学人民医院消化内科
2.430000 湖北省武汉市，华中科技大学同济医院附属协和医院感染科
*通讯作者：董卫国，主任医师，教授，博士生导师；E-mail：*dongweiguo@whu.edu.cn*

【摘要】 结直肠癌（CRC）是世界范围内最常见的肿瘤之一，结直肠息肉是指高出肠黏膜的局部隆起性病变，约90%的 CRC 由息肉演变而来。传统观念认为，CRC 的发生发展大多是通过“腺瘤--癌”序列，但研究发现，锯齿状息肉中也形成了形态和基因不同的亚类，并与微卫星不稳定型的 CRC 有密切联系，约 15%~30%的 CRC 是通过“锯齿状息肉--癌”途径发展。本文主要综述了结直肠腺瘤、锯齿状息肉以及炎症后息肉的临床特点，通过大样本的回顾性分析研究，总结不同病理类型结直肠息肉在在癌变进展中的发生率以及息肉切除术后的随访监测，更好的为结直肠息肉患者随访监测和癌前病变的早筛早治提供参考。

【关键词】 结直肠息肉；病理类型；癌前病变；结直肠癌

Clinical Research Progress on Carcinogenesis of Different Pathological Types of Colorectal Polyps

YU Rong[1] ,DONG Weiguo[1],TIAN Shan[2],WANG Ting[1]*
1. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
2. Department of Infectious Diseases,Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology，Wuhan 430000, China
[*]Corresponding author：DONG Weiguo，Professor，chief physician Doctoral supervisor; E-mail:dongweiguo@whu.edu.cn

【Abstract】 Colorectal cancer (CRC) is one of the most common tumors in the world. Colorectal polyps are local protuberant lesions higher than the intestinal mucosa, and about 90% of CRC is evolved from polyp. According to the traditional concept, the occurrence and development of CRC is mostly through the "adenoma-cancer" sequence. However, studies have found that serrated polyps also form subclasses with different morphology and genes, and are closely related to microsatellite unstable CRC. About 15%~30% of CRC develops through the "serrated polyp-cancer" pathway. This article mainly reviews the clinical characteristics of colorectal adenoma, serrated polyp and post-inflammatory polyps, through retrospective analysis of large samples, to summarize the incidence of different pathological types of colorectal polyps in the progression of carcinogenesis and the follow-up monitoring after polypectomy,so as to provide a better reference for follow-up monitoring of polyp patients and early screening and early treatment of precancerous lesions.

【key words】 Colorectal polyps; pathological types; precancerous lesions; colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer，CRC)是全球发病率第三，死亡率第二的恶性肿瘤，正逐步向年轻化趋势发展[1, 2]，其中腺瘤性息肉和锯齿状息肉被认为是结直肠癌的癌前病变。随着内镜技术的普及，结直肠息肉以及癌前病变检出率也不断升高，定期肠镜检查和早期息肉切除可使 CRC 的发病率降低 46%，死亡率降低 88%[3]。不同病理类型的结直肠息肉恶变为 CRC 的途径和发展程度各不相同 [4]。Song[5]等学者在对 178377 名结直肠息肉患者 10 年多的随访研究中发现，增生性息肉、无蒂锯齿状息肉、管状腺瘤、管状绒毛状腺瘤以及绒毛状腺瘤进展为 CRC 的比例分别为 1.6%、2.5%、2.7%、5.1%以及 8.6%。此外，息肉发展至 CRC 的也需经多个阶段。在不同恶变倾向息肉与 CRC 死亡率的研究中发现，无蒂锯齿状息肉、管状绒毛状腺瘤以及绒毛状腺瘤均可增加 CRC 的死亡率，而增生性息肉和管状腺瘤与 CRC 的死亡率无关[5]。因此对于不同病理类型的结直肠息肉的治疗和随访监测方案应各不相同。

1 腺瘤性息肉与 CRC

腺癌是 CRC 最常见的组织学类型，腺瘤是发生在结直肠黏膜上皮的最常见的肿瘤性息肉，属于 CRC 的癌前病变。50%～70%的 CRC 来源于腺瘤性息肉，内镜下大小形态不一，有蒂或无蒂，其中无蒂和扁平息肉发生腺瘤的比例分别是有蒂息肉的 1.151 倍和 1.165 倍[6]。CLICK B 等[7]学者对 15935 名患者 13 年的随访研究中发现，晚期腺瘤组 CRC 的发生率为 2.9%，非晚期腺瘤组为 1.4%，非腺瘤组为 1.2%。腺瘤进展为 CRC 的风险是其他类型息肉的 2.9 倍[8]，且腺瘤直径越大，癌变率越高[9]。此外，绒毛成分也是腺瘤癌变的重要原因，在管状腺瘤中约占 25%，绒毛状腺瘤中约占 75%，因此，绒毛状腺瘤的癌变率较管状腺瘤明显升高。

“腺瘤-不典型增生-癌”的演变过程大概要经过10~15年，这一宝贵的时间窗为CRC的预防和早诊早治提供了机会，随着内镜技术的普及，腺瘤性息肉检出率每增加1%，结肠间期癌的发生率下降3%[10]，且内镜下早期腺瘤的切除可使CRC的发生率下降21%，死亡率下降26%[11]。因此，腺瘤性息肉切除是必要的，但还需定期随访监测。Amanda等[12]学者对英国17家医院7年的随访研究发现，对于腺瘤数目1~2个、直径<10 mm的低危患者术后未随访监测的CRC标准化发病率（standardised incidence ratio，SIR)为0.75（95%CI 0.63~0.88），数目≥3个、直径≥10mm、伴有高度不典型增生或绒毛成分的高危腺瘤患者的SIR为1.30（95%CI 1.03~1.62）。此外，Lee等[13]对结直肠管状腺瘤性息肉患者近10年的随访研究中发现，高危腺瘤患者进展为CRC的风险增加了2.6倍，与CRC相关的死亡风险增加了3.9倍，而低危腺瘤患者发生CRC的风险与非腺瘤性息肉患者相似，相关死亡风险也并未显著增加。因此，腺瘤性息肉患者的内镜下切除和随访监测可降低CRC的发病率和死亡率，但并非所有的腺瘤性息肉均需要短期随访监测，还应根据腺瘤的数量、大小以及异型增生的程度综合决定（见表1）。这样既可做到医疗资源的合理分配，也会减轻患者的经济负担。

2 锯齿状病变与CRC

结直肠锯齿状病变是结直肠隐窝形态上具有锯齿状、波浪状或星状结构的一组异质性病变，约占CRC的1/3，根据最新世界卫生组织分类标准可将其分为增生性息肉（hyperplastic polyps，HPs）、无蒂锯齿状腺瘤/息肉（serrated sessile adenoma/polyps, SSA/P）、传统型锯齿状腺瘤（traditional serrated adenoma, TSA）以及未分类的锯齿状腺瘤[14, 15]。尽管“腺瘤--癌”途径是CRC发生的主要途径，但近年来对CRC发生风险相关的研究发现，锯齿状病变进展为CRC的风险与腺瘤恶变风险相似甚至更高，同时锯齿状通路也是可以独立发展为CRC的重要通路[16, 17]。目前锯齿状癌变的机制主要有BRAF原癌基因突变途径的激活、肿瘤抑制基因启动子区域CpG岛的广泛甲基化、微卫星不稳定（MSI）以及Wnt信号通路的激活[18]。国外学者[19]对于锯齿状息肉患者经过4年的随访观察中发现，最初2年时间内未见明显进展，但后期在13个月内迅速转变为晚期癌症，并伴有显著的形态变化，也提示了锯齿状癌变进展迅速的潜能。

2.1 HPs与CRC

HPs是锯齿状病变最常见的亚型，好发于左半结肠，尤其是直肠和乙状结肠，通常小于5 mm，在白光内镜检查中常表现为扁平隆起的病变，约占锯齿状病变的70%~90%，镜下锯齿状结构仅限于隐窝的上2/3，隐窝基底部大致正常[20]，可分为3种类型：微泡型、杯状细胞富集型和黏蛋白缺乏型，多发生于年龄较小的女性[4, 21]。内镜下息肉组织的微血管呈现深褐色或深绿色征象，与腺瘤性息肉难以区分，目前主要通过窄带成像内镜做以鉴别。传统观点认为，增生性息肉是一种良性疾病，很少或根本没有发展为结直肠癌的可能性。但在结直肠癌高危人群的研究中发现，HPs比腺瘤更常见，可能是CRC高危环境的标志，具有进展为SSA/P的风险，也是部分具有DNA错配修复缺陷的CRC的癌前病变[22]。并且有研究表明，直径5-9mm或病变位于褶皱较多的近端结肠时的HPs更易进展为SSA[23]，内镜下发现时应考虑切除。

2.2 SSA/P与CRC

SSA/P多位于右半结肠，直径一般是5mm~10mm，息肉扁平无蒂或轻微隆起，表面光滑，常有黏液覆盖，是具有微卫星不稳定性的CRC的癌前病变，约占锯齿状病变的10%-25%，镜下锯齿状结构累及隐窝的下1/3，隐窝基底部扩张[4]。SSA/P与BRAF突变和CpG岛甲基化表型高度相关，其中右半结肠的SSA/ P具有高度甲基化，左半结肠的SSA/ P具有低~中度甲基化[4, 24]。SSA/P进展为CRC的风险高，且女性多于男性[16, 25]，主因其特殊的形态结构，内镜下不易察觉，白光内窥镜下见粘液帽和色素镜下可见II型开放形状(II-O型)凹陷。此外，也有研究表明，SSA/P在癌变的过程中常伴不典型增生，在发展为不典型增生后可迅速进展为CRC， 在伴异型增生时，其进展为CRC的比率会随着息肉的增大而增加[26, 27]。丹麦学者对8105位患者的病例对照研究中进一步证实，SSP进展为CRC的风险增加了3倍，而伴有异型增生的SSP患CRC的风险增加了5倍[28]。

2.3 TSA与CRC

TSA常见于远端结肠，通常大于5mm，白光下表现为微红色、突起或带蒂病变，肉眼可见“松果样”或“分支珊瑚样”病变[18]，病理学检查可观察到具有嗜酸性细胞质和细长的细胞核，约占锯齿状病变的1%，正常黏膜细胞主要通过K-ras突变途径和BRAF突变途径发展为CRC[4, 21, 24]。携带K-ras突变的TSA通常位于左半结肠，因此，TSA与K-ras突变途径联系较为密切[20]。虽然TSA的发病率较低，但其恶变率与腺瘤相似[29]。因此应以传统腺瘤的方式切除TSA息肉预防其进展为CRC。

3 炎症性息肉与CRC

炎症性息肉是由于肠道菌群失衡、炎症介质激活和以C反应蛋白、TNF-α、IL-6、IL-10为代表的炎症介质的释放，使肠黏膜上皮和腺体在反复炎症的刺激下过度增生而产生的隆起性病变，由非肿瘤性的隐窝和炎性间质构成[14]。炎症性息肉主要包括炎性假息肉、炎性肌腺性息肉以及黏膜脱垂相关性炎症性息肉等。其中炎性假息肉又称为炎症

后息肉（post-inflammatory polyps，PIPs），多见于炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）、肠结核以及血吸虫等原发疾病。

IBD 相关 PIPs 进展为 CRC 的过程主要是由于大量炎性细胞浸润，增加了肠粘膜细胞的高度异型增生。MAHMOUD R 等[30]学者对于来自纽约 7 个医疗机构中 IBD 后 IPPs 的 462 名患者的研究发现，PIPs 与结肠炎症的严重程度呈正相关，但与 CRC 的发生无关。Michiel E 等[31]对 154 名 IPPs 近 20 年的随访研究中也证实了此观点。但最新荟萃分析表明，PIPs 的存在是 IBD 患者进展为 CRC 的独立危险因素[32]。早期也研究表明，IBD 相关的 PIPs 进展为 CRC 的风险增加了 1.9—2.5 倍[33]。 因此，通过“炎症-异型增生-癌”序列发生 CRC 的风险是否增加还有待进一步大样本的研究证实。此外，也有部分炎性息肉可通过改善肠道菌群微环境，可使肠道黏膜炎症反应消失，进而短期内炎性息肉也消失[34]。此类型息肉的癌变率相对较低，临床中更多是针对原发病的诊治。

4 总结与展望

CRC 的发病率和死亡率在我国呈上升趋势，不同病理类型的结直肠息肉的恶变途径不同，主要有腺瘤-癌途径、锯齿状病变-癌途径和炎症-癌途径，目前，结肠镜及活组织病理学检查仍然是癌前病变检出的重要手段。但尽管内镜下恶变倾向息肉的切除会降低 CRC 的发病率，但术后仍然有进展为 CRC 的风险。过早随访监测会增加不必要的风险和焦虑，也会增加患者经济负担和医疗资源的浪费，过晚随访监测会存在进展为晚期腺瘤以及 CRC 的风险。因此对于不同病理类型和不同大小的息肉，复诊时间的选择在预防 CRC 中也至关重要。本综述根据国内外指南[28,35]总结不同病理类型结直肠息肉患者随访时间（如表 1）。还需值得注意的是，与胃增生性息肉不同的结直肠增生性息肉是一种锯齿状病变，具有进展为 CRC 的风险，应提高警惕。还有相关研究表明[36]，具有 ERBB2 突变体的锯齿状息肉发生 CRC 的风险更高，因此，未来可通过 ERBB2 突变体的进一步研究来作为预测 CRC 复发的重要标志物，从而为 CRC 发病机制的研究提供新的靶点。目前国内对于不同病理类型结直肠息肉患者的随访监测研究时间较短以及前瞻性研究也较少，因此，未来还需进一步大样本的长期监测研究，为 CRC 的高质量的预防及早期诊治提供理论参考。

表 1 不同病理类型息肉切除后复查时间

Table 1 Reexamination time after polyp resection for different pathological types

病理类型	息肉直径	息肉数量	随访时间
管状腺瘤	<10mm	1~2 个	1~3 年
	—	3~10 个	1~2 年
	—	>10 个	1 年
绒毛状腺瘤	≥10mm	—	1~2 年
增生性息肉	<10mm	—	2~3 年
无蒂锯齿状息肉	<10mm	—	2~3 年
	≥10mm	—	1~2 年
	>20mm	—	1 年
传统锯齿状息肉	≥10mm	—	1~2 年
腺瘤或锯齿状病变	—	≥5 个	1 年

作者贡献：禹蓉提出研究选题方向，负责文献检索、数据资料收集和整理，并撰写文章初稿；田山负责文章修改；王婷参与文章修改；董卫国负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。

本文无利益冲突。

参考文献：

[1] SIEGEL R L, TORRE L A, SOERJOMATARAM I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults [J]. Gut, 2019, 68(12): 2179-85. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319511.

[2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49. DOI:10.3322/caac.21660.

[3] LEE J K, JENSEN C D, LEVIN T R, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Deaths After a Colonoscopy With Normal Findings [J]. JAMA Intern Med, 2019, 179(2): 153-60. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.5565.

[4] BOZORG S R, SONG M, EMILSSON L, et al. Validation of serrated polyps (SPs) in Swedish pathology registers [J]. BMC Gastroenterology, 2019, 20(1): DOI:10.1186/s12876-019-1134-6.

[5] SONG M, EMILSSON L, BOZORG S R, et al. Risk of colorectal cancer incidence and mortality after polypectomy: a Swedish record-linkage study [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(6): 537-47. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30009-1.

[6] 雷甜甜，林波，黄虹玉，等. 结直肠腺瘤危险因素的倾向评分匹配分析 [J]. 中华消化杂志, 2021, 06): 410-5.
[7] CLICK B, PINSKY P F, HICKEY T, et al. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence [J]. JAMA, 2018, 319(19): 2021-31. DOI:10.1001/jama.2018.5809.
[8] COLEMAN H G, LOUGHREY M B, MURRAY L J, et al. Colorectal Cancer Risk Following Adenoma Removal: A Large Prospective Population-Based Cohort Study [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, 24(9): 1373-80. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-15-0085.
[9] TURNER K O, GENTA R M, SONNENBERG A. Lesions of All Types Exist in Colon Polyps of All Sizes [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(2): 303-6. DOI:10.1038/ajg.2017.439.
[10] CORLEY D A, JENSEN C D, MARKS A R, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death [J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1298-306. DOI:10.1056/NEJMoa1309086.
[11] LIN J S, PERDUE L A, HENRIKSON N B, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [J]. JAMA, 2021, 325(19): 1978-98. DOI:10.1001/jama.2021.4417.
[12] CROSS A J, ROBBINS E C, PACK K, et al. Colorectal cancer risk following polypectomy in a multicentre, retrospective, cohort study: an evaluation of the 2020 UK post-polypectomy surveillance guidelines [J]. Gut, 2021, 70(12): 2307-20. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323411.
[13] LEE J K, JENSEN C D, LEVIN T R, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Death After Adenoma Removal in a Large, Community-based Population [J]. Gastroenterology, 2020, 158(4): 884-94 e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.039.
[14] 中华医学会病理学分会消化疾病学组. 胃肠道腺瘤和良性上皮性息肉的病理诊断共识 [J]. 中华病理学杂志, 2020, 1): 3-11.
[15] NAGTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2): 182-8. DOI:10.1111/his.13975.
[16] ERICHSEN R, BARON J A, HAMILTON-DUTOIT S J, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps [J]. Gastroenterology, 2016, 150(4): DOI:10.1053/j.gastro.2015.11.046.
[17] LI D, LIU L, FEVRIER H B, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer in Individuals With a History of Serrated Polyps [J]. Gastroenterology, 2020, 159(2): DOI:10.1053/j.gastro.2020.04.004.
[18] MEZZAPESA M, LOSURDO G, CELIBERTO F, et al. Serrated Colorectal Lesions: An Up-to-Date Review from Histological Pattern to Molecular Pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): DOI:10.3390/ijms23084461.
[19] AMEMORI S, YAMANO H O, TANAKA Y, et al. Sessile serrated adenoma/polyp showed rapid malignant transformation in the final 13 months [J]. Dig Endosc, 2020, 32(6): 979-83. DOI:10.1111/den.13572.
[20] CROCKETT S D, NAGTEGAAL I D. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia [J]. Gastroenterology, 2019, 157(4): DOI:10.1053/j.gastro.2019.06.041.
[21] SANO W, HIRATA D, TERAMOTO A, et al. Serrated polyps of the colon and rectum: Remove or not? [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(19): 2276-85. DOI:10.3748/wjg.v26.i19.2276.
[22] JASS J R, YOUNG P J, ROBINSON E M. Predictors of presence, multiplicity, size and dysplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand [J]. Gut, 1992, 33(11): 1508-14.
[23] MONACHESE M, MANKANEY G, EL-KHIDER F, et al. Association between baseline hyperplastic polyps and metachronous serrated lesions [J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2021, 93(6): DOI:10.1016/j.gie.2020.11.028.
[24] LEGGETT B, WHITEHALL V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis [J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2088-100. DOI:10.1053/j.gastro.2009.12.066.
[25] CONTI L, DEL CORNò M, GESSANI S. Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in a gender perspective [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145(102834. DOI:10.1016/j.critrevonc.2019.102834.
[26] MURAKAMI T, AKAZAWA Y, YATAGAI N, et al. Molecular characterization of sessile serrated adenoma/polyps with dysplasia/carcinoma based on immunohistochemistry, next-generation sequencing, and microsatellite instability testing: a case series study [J]. Diagn Pathol, 2018, 13(1): 88. DOI:10.1186/s13000-018-0771-3.
[27] BETTINGTON M, WALKER N, ROSTY C, et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma [J]. Gut, 2017, 66(1): DOI:10.1136/gutjnl-2015-310456.
[28] GUPTA S, LIEBERMAN D, ANDERSON J C, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer [J]. Gastroenterology, 2020, 158(4): DOI:10.1053/j.gastro.2019.10.026.

[29] KIM K-M, LEE E J, KIM Y-H, et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(5): 667-75. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181d40cb2.

[30] MAHMOUD R, SHAH S C, TEN HOVE J R, et al. No Association Between Pseudopolyps and Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): DOI:10.1053/j.gastro.2018.11.067.

[31] DE JONG M E, GILLIS V E L M, DERIKX L A A P, et al. No Increased Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Postinflammatory Polyps [J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(9): 1383-9. DOI:10.1093/ibd/izz261.

[32] HE D-G, CHEN X-J, HUANG J-N, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease patients with post-inflammatory polyps: A systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastrointest Oncol, 2022, 14(1): 348-61. DOI:10.4251/wjgo.v14.i1.348.

[33] RUTTER M D, SAUNDERS B P, WILKINSON K H, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk [J]. Gut, 2004, 53(12): 1813-6.

[34] 马红晶. 直肠多发炎性息肉样病变非内镜下治疗短期治愈一例 [J]. 中华消化杂志, 2016, 11): 789-.

[35] 国家消化系统疾病临床医学研究中心（上海），中华医学会消化内镜学分会，中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会, et al. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识 [J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 01): 1-18.

[36] WANG Q-W, WANG X-Y, ZHANG Q-W, et al. Mutations as Potential Predictors for Recurrence in Colorectal Serrated Polyps by Targeted Next-Generation Sequencing [J]. Front Oncol, 2022, 12(769709. DOI:10.3389/fonc.2022.769709.